

**METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS  
OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS****Publication number:** JP2001500851T**Publication date:** 2001-01-23**Inventor:****Applicant:****Classification:**





**- international:** **A61K31/427; A61P35/00; C07C45/29; C07C47/21;  
C07D277/24; C07D319/06; C07D417/06; C07D493/04;  
C07F7/18; A61K31/427; A61P35/00; C07C45/00;  
C07C47/20; C07D277/00; C07D319/00; C07D417/00;  
C07D493/00; C07F7/00; (IPC1-7): C07D493/04;  
A61K31/427; A61P35/00; C07C45/29; C07C47/21;  
C07D277/24; C07D417/06; C07F7/18**

**- European:** C07D277/24; C07D319/06; C07D493/04;  
C07F7/18C4D4C; C07F7/18C4D4D

**Application number:** JP19980511141T 19970115

**Priority number(s):** WO1997DE00111 19970115; DE19961036343  
19960830; DE19961045361 19961028; DE19961045362  
19961028

**Also published as:**

 WO9808849 (A1)  
 EP0923583 (A1)  
 EP0923583 (A0)  
 AU716610B (B2)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2001500851T

Abstract of corresponding document: **WO9808849**

The invention pertains to a method for producing epothilones and also relates to intermediate products obtained during the production process. Epothinone A and B are natural substances which can be produced by microorganisms and have similar properties to those of taxol and, therefore, are of interest to the pharmaceutical chemistry.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-500851

(P2001-500851A)

(43)公表日 平成13年1月23日(2001.1.23)

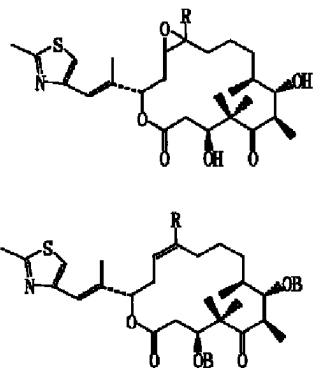
(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 493/04	1 1 1	C 0 7 D 493/04	1 1 1
A 6 1 K 31/427		A 6 1 K 31/427	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
C 0 7 C 45/29		C 0 7 C 45/29	
47/21		47/21	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平10-511141	(71)出願人	ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国, 4058 バーゼル, シュバルツバル ルトアレー 215
(86) (22)出願日	平成9年1月15日(1997.1.15)	(72)発明者	シンツァー, ディーター ドイツ連邦共和国デー-38108 ブラウン シュバイク、ノイケルンシュトラッセ33番
(85)翻訳文提出日	平成11年2月26日(1999.2.26)	(72)発明者	リムベルク, アーニャ アメリカ合衆国92612カリフォルニア州 アービン、パロ・ベルデ・ロード3306番
(86)国際出願番号	P C T / D E 9 7 / 0 0 1 1 1	(72)発明者	ベーム, オリバー・エム ドイツ連邦共和国デー-39124マクデブル ク、モルゲンシュトラッセ1番
(87)国際公開番号	W O 9 8 / 0 8 8 4 9	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)
(87)国際公開日	平成10年3月5日(1998.3.5)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	1 9 6 3 6 3 4 3 . 8		
(32)優先日	平成8年8月30日(1996.8.30)		
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		
(31)優先権主張番号	1 9 6 4 5 3 6 1 . 5		
(32)優先日	平成8年10月28日(1996.10.28)		
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		

(54)【発明の名称】 エポシロンの製造法および製造過程に得られる中間生産物

## (57)【要約】

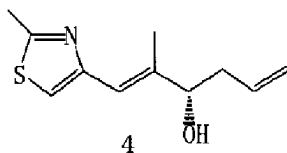
本発明は、エポシロンの製造法および製造過程に得られる中間生産物に関する。



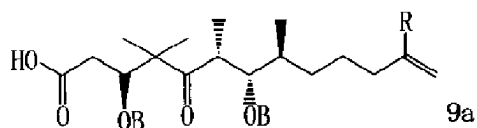
エポシロンAおよびBは微生物が生産できる天然物質であり、タキソールと同様な特性を有し、従って、薬化学で特に興味深い。

【特許請求の範囲】

1. 式 4



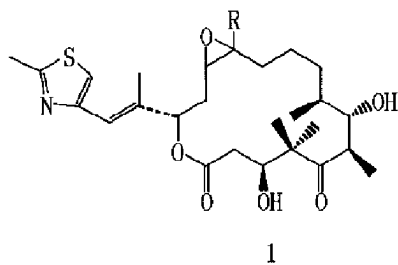
のチアゾールアルキルジエンールアルコール誘導体を一般式 9 a



〔式中、

B＝ベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基、そして  
R＝水素またはメチル〕

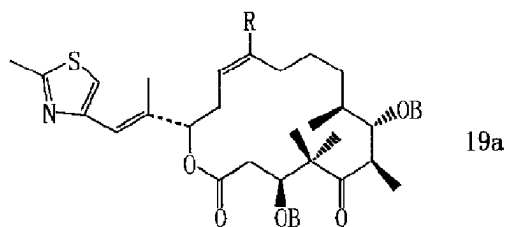
のカルボン酸でエステル化し、得られるエステルを貴金属触媒存在下でオレフィン  
メタセシスの手段により閉環し、適当な場合、ヒドロキシル保護基を開裂し  
、新規に形成された二重結合をエポキシド化し、適当な場合、ヒドロキシル保護  
基を開裂する、一般式 1



〔式中、R＝水素(A)またはメチル基(B)〕

のエピソロンAまたはBの製造法。

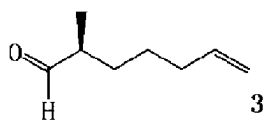
2. 一般式 1 9 a



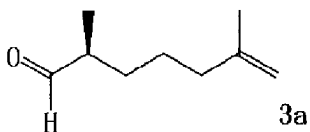
〔式中、  
 B＝水素、ベンジル、p－メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基および  
 R＝水素またはメチル〕  
 のデオキシエボシロン。

3. 2－(2,2－ジメチル－[1,3]ジオキサシ－4－イル)－2－メチル－ペンタン－3－オン) 2。

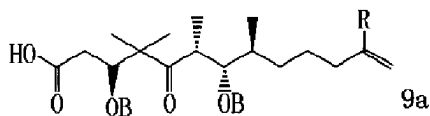
4. 2－メチル－6－ヘプテナール 3。



5. 2,6－ジメチル－6－ヘプテナール 3 a。



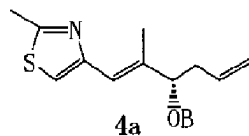
6. 一般式 9 a



〔式中、  
 B＝ベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基、そして  
 R＝水素またはメチルであり、Bは分子内で異なった意味を有し得る〕

の化合物。

7. 一般式 4 a



〔式中、B=水素、ベンジル、p-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルまたはシリル保護基〕

の化合物。

8. (4S, 6S)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4-イル)-5-ヒドロキシ-2,4,6-トリメチルウンデカン-3-オン5。

9. 請求項1から6のいずれかに記載の化合物の立体異性体。

【発明の詳細な説明】

エポシロンの製造法および製造過程に得られる中間生産物

本発明はエポシロンの製造法および製造過程に得られる中間生産物に関する。

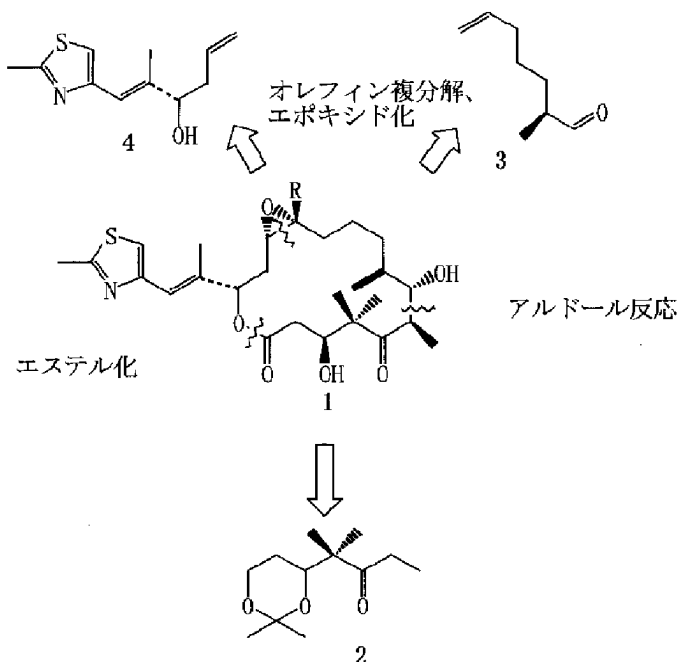
エポシロン 1 (DE4138042C2) は、タキソール様作用を有するチューブリン安定化天然物質の新規クラスを示す。特に、医薬耐性腫瘍細胞系に対するその細胞毒

性作用は、癌の処置における使用の可能性があり非常に重要である [G. Höfle, N.

Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567; D. Schinzer

“Epothilones-New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity”, *Eur. Chem. Chron.* 1996, 1, 7; D.M. Bollag, P. A., McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Geotz, E. Lazarides, C.M. Woods, *Cancer Res.* 1995, 55, 2325].

エポシロン 1 (A : R=H、B : R=Me) は近年粘液細菌から単離され、発酵を介して得られる。非常に興味深い生理学的特性の結果、エポシロンの合成が非常に重要になっている。本発明はエポシロン A および B 1 の全合成に関する。

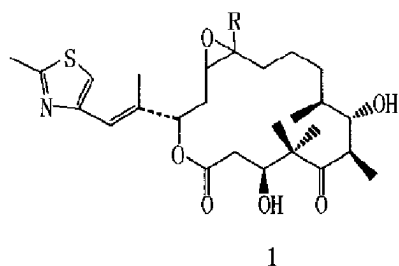


スキーム 1：逆行合成的分析

[D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477]。

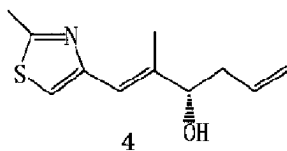
エポシロン 1 は二つの構築単位 2、3 および 4 から収束性反応法により得る。逆行合成として、スキーム 1 は構築単位 2、3 が立体選択的アルドール反応で結合することを示す。フラグメント 4 とのエステル化は、ほとんど完全な機能的フラグメント 17 を産生し、これを閉環メタセシスにより環化し、デオキシエポシロン A 19 を形成する。最終的エポキシド化は最後に 1 を形成する。合成の重要な段階は、フラグメント 2 および 3 (商品として入手可能なヘプテン酸から得られる) の立体選択的アルドール反応である。LDA 存在下の動力学的に制御された反応条件下で、非対称の 4 つの正確に位置する中心を有する所望の化合物 5 のみが 70% の収率で得られる。ここで、二重立体構造分化の結果として明白に、両方の反応材が光学活性形で使用されているため、アルデヒド 3 の好ましいクラム選択性のキラル優先化が起こる。

本発明は、従って、一般式 1

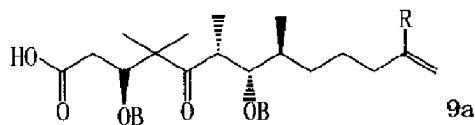


〔式中、R＝水素(A)またはメチル基(B)〕

のエピシロン A または B の製造法に関し、式 4



のチアゾールアルキルジエノーアルコール誘導体を一般式 9 a



〔式中、

B＝ベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基、そして

R＝水素またはメチル〕

のカルボン酸でエステル化し、得られるエステルを貴金属触媒存在下でオレフィンメタセシスの手段により閉環し、適当な場合、ヒドロキシル保護基を開裂し、新規に形成された二重結合をエポキシド化し、適当な場合、ヒドロキシル保護基を開裂する方法である。

シリル保護基Bとして、一般的に適当なのは総ての異なるトリアルキルまたはジアリールアルキルシリル保護基、特にtert-ブチルジメチル、トリメチルシリルおよびジフェニルtert-ブチルシリル基である。

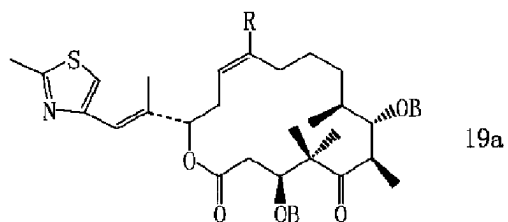
誘導体4aおよび9aは、好ましくはDCCI/DMAPの使用によりエステル化し、二つの末端アルケン基を有する得られるエステルを、好ましくはRuCl<sub>2</sub>(=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)(PCy<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(グラブス触媒)(J. Org. Chem. 1996, 61, 3942-

3943;Tetrahedron 1996, 52, 7251-7264;J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 12364-12365;J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2943-2944およびTetrahedron Lett. ;1994, 35, 3191-3194, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 6634-6640およびJ. Am. Chem. Soc., 1995, 118, 100-110)の使用によりオレフィンメタセシスにより閉環する。

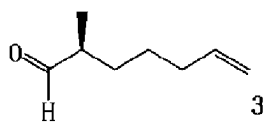
新規に形成された二重結合のエポキシド化は、好ましくは過酸、例えば、過塩素酸またはペルオキシド、例えば、クメンヒドロペルオキシドまたはジメチルジオキシランの手段により行う。

本発明は、また一般式19a

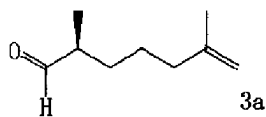




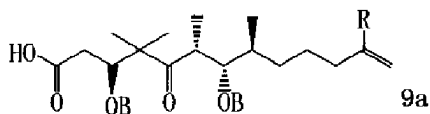
〔式中、  
 B＝水素、ベンジル、p－メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基および  
 R＝水素またはメチル〕  
 のデオキシーエボシロン、  
 (2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4-イル)-2-メチル-ペンタ  
 ソ-3-オン)2、  
 2-メチル-6-ヘプテナール3



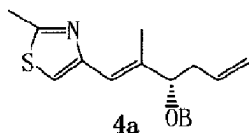
および2,6-ジメチル-6-ヘプテナール3a



およびまた一般式9a



〔式中、  
 B＝ベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基、そして  
 R＝水素またはメチルであり、Bは分子内で異なった意味を有し得る〕  
 の化合物および一般式4a

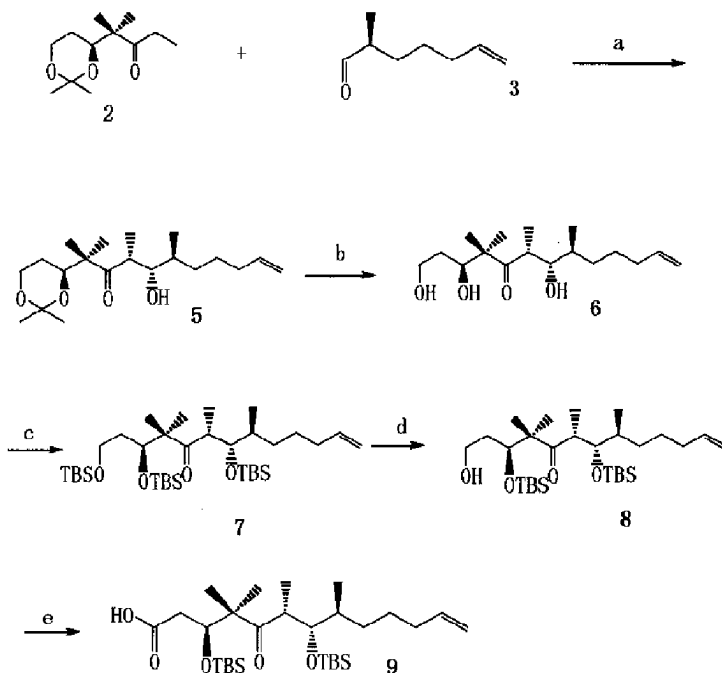


〔式中、Bは水素、ベンジル、p-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルまたはシリル保護基〕

の化合物、および

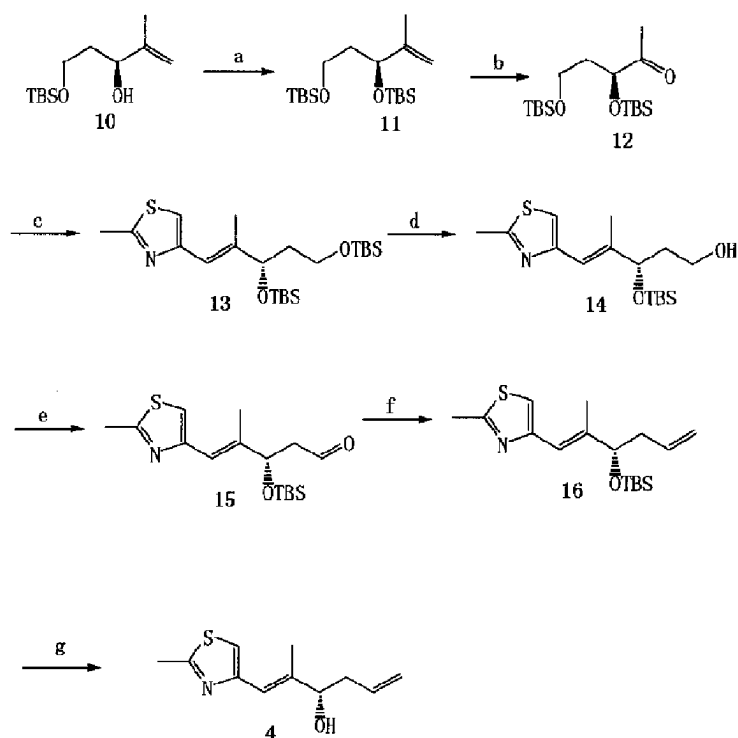
(4S, 6S)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-イル)-5-ヒドロキシ-2,4,6-トリメチル-ウンデカン-3-オン5

および請求の化合物の立体異性体も含む。



スキーム2。a) LDA、THF、 $-78^{\circ}\text{C}$ 、70%；b) p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、MeOH、RT、36時間、88%；c) 1.2当量tert-BuMe<sub>2</sub>SiOTf (Tf=トリフルオロメタンスルホネート)、6当量2,6-ルチジン、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、 $-78^{\circ}\text{C}$ 、96%；d) 0.2当量CSA(カンファースルホン酸、MeOH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、 $0^{\circ}\text{C}$ 、5時間、82%；e) 1.1当量重クロム酸ピリジニウム(PDC)、DMF、RT、36時間、79%。

トリオール6を形成するためのアセトニド5の開裂は、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)の存在下で円滑に起こる。続くTBSOTfおよび補助塩基としてのルチジンによるトリシリル化は、所望の化合物7を産生する。酸9への酸化を促進するために、一級シリル基を選択的に除去することが必要である。これは、カンファースルホン酸(CSA)存在下で円滑に起こり、化合物8を産生する。重クロム酸ピリジニウムでの最終的な酸化により1のC1-C12サブユニットであるフラグメント9を形成する。

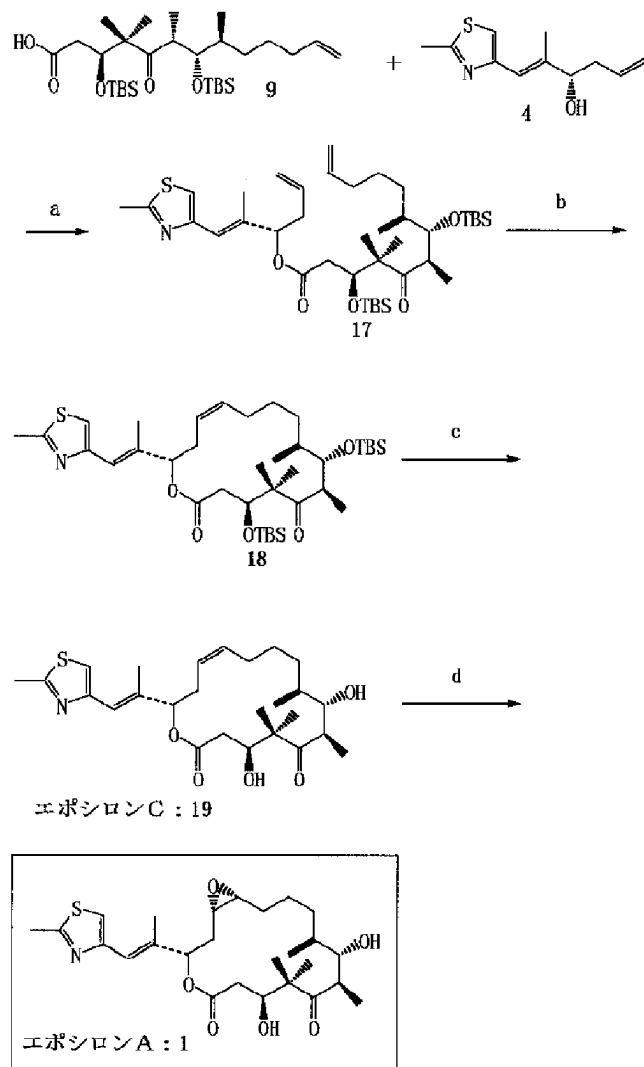


スキーム3。a) TBSCl、イミダゾール、DMF、RT、10時間、98%  
 ; b)  $O_3$ 、 $PPh_3$ 、 $CH_2Cl_2$ 、 $-78^\circ C$ 、70% ; c) 1.5当量ジエチル-(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンホスホネート、 $nBuLi$ 、THF、 $-78^\circ C \rightarrow RT$ 、75% ; d) HF、MeCN、数個のガラスの破片、 $0^\circ C$ 、87% ; e) デス-マーチン・ペルヨージナン、 $CH_2Cl_2$ 、RT、1時間、78%  
 ; f) 1.85当量  $PPh_3MeBr/NaNH_2$ 、THF、RT、20分、83%  
 ; g) 2.5当量テトラブチルアンモニウムフロリド(TBAF)、モレキュラーシ

ープ 4 A、THF、 $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ 、99%。

シャープレス分割[D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477]を介して得られる(S)-アルコール 10 を最初に TBSCl でシリル化し、次いでメチルケトン 12 にオゾン処理し、立体選択的ホーナーワズワース-エモンズ反応で反応させ、3 環オレフィン 13 を形成させた。HF での選択的脱シリル化により化合物 14 を産生する。14 への脱シリル化は数個のガラスの破片存在下でのみ機能する；反応は  $\text{H}_2\text{SiF}_6$  により明らかに

触媒される。デスマーチン酸化、続くヴィティヒオレフィン化により化合物 16 を産生し、これを THF 中の TBAF による最終的脱シリル化し、セグメント 4 を産生する。DCC および 4-DMAP 存在下での構築単位 9 および 4 のエステル化により 17 を製造し、これを立体化学的均質形で単離する。



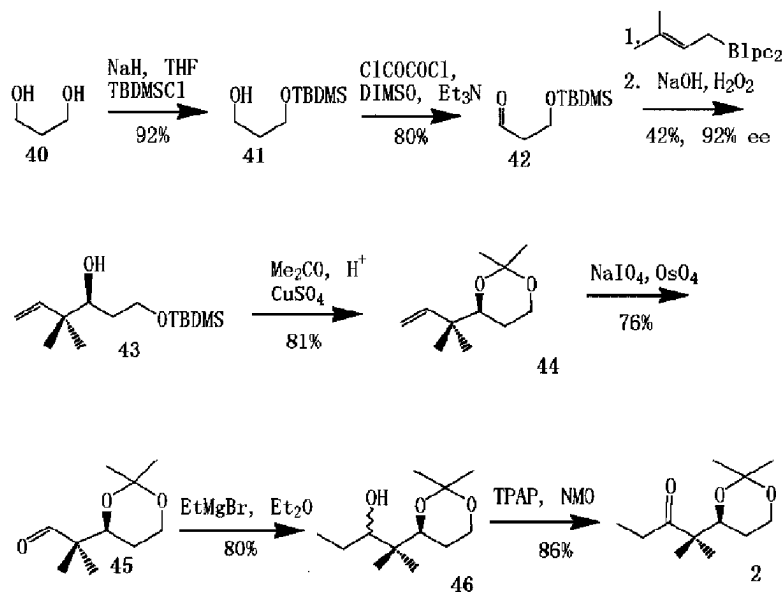
スキーム4。a) 1.3当量ジシクロヘキシノレカノレボジイミド(DCC)、0.2当量4-ジメチルアミノピリジン(4-DMAP)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、RT、12時間、80%；b)  $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、RT、12時間、

94%(Z:E=1:1)；c) HF、MeCN、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、RT、12時間、65%；d) ジメチルジオキシラン、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $-35^\circ\text{C}$ 、2時間、48%。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ での閉環メタセシスは、94%の収率でジアステレオ異性体混合物(Z:E=1:1)の形の18を産生する。全合成は、アセトニトリル/エーテル中の脱シリル化により終了し、19が形成

全体として、生理学的活性の観点から明白な、アナログのための多くの選択を可能にし得る、厳密に集中的な合成を記載している。完全な合成は、選択的反応で結合または除去するあるタイプの保護基(TBS)を使用して行うことができる。立体選択的アルドール反応は高く、キラルエノレートでのアルデヒド選択性のキラル再優先の更なる重要な例を構成する。18を製造するための閉環メタセシスは、94%の単離収率で行うが、Z-およびE-異性体の1:1混合物を產生する。生理学的に明らかにより活性なエポシロンB1(R=Me)と同じ製造経路で得ることができる。

2



-13-

ン-3-オン)

[D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477]。

3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパナル42をプロパン-1, 3-ジオール40から出発して、最初にP.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, J. Org. Chem. 1986, 51, 3388-3390の方法に従ってモノシリル化し、3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-プロパノール41を形成し、これを次いでDMSO/塩化オキザリルで酸化してアルデヒド42を形

成する(A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csöreg, U. Hacksell, J. Org. Chem. 1994, 59, 1139-1148)。

1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4,4-ジメチル-ヘキシ-5-

エン-3-オール43の製造

(H.C. Brown, P.K. Jadhav, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. BhatおよびP. Thirumalai, H.C. Brown, J. Org. Chem. 1986, 51, 432-439)。

3-メチル-1,2-ブタジエン500mg(7.34mmol、1当量)を、THF2.6ml中の-25℃に冷却したIpc<sub>2</sub>BH(7.34mmol、(-)-ビネンからの製造[99%、97%ee]H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, J. Org. Chem. 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, J. Org. Chem. 1984, 49, 945-947)の懸濁液に滴下し、反応混合物を-25℃で6時間攪拌する。次いで、THFをRTで排泄し(14mmHg/1時間)(0.5mm/2時間)、残渣をジエチルエーテル10.5mlに溶解する。溶液を次いで-78℃に冷却し、アルデヒド421.382g(7.34mmol、1当量)をその中に滴下する。反応混合物を-78℃で12時間攪拌し、次いでRTに暖める。3N NaOH溶液10.7mlおよび次いで30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液4.4mlを添加し、反応混合物を2時間加熱還流する。有機相を分取し、H<sub>2</sub>O 15mlおよび飽和NaCl溶液15mlで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：エーテル=2：1で精製し、アルコール43 800mg(3.098mmol)が得られ、42%の収率に対応する。エナンチオマー過剰の測定を、(1R)-(-)-カンファー酸クロ

ライドによるアルコールのエステル化により得たジアステレオ異性体化合物のガスクロマトグラフィー分析により測定し、92%のe e値を得た。一般的データ： $C_{14}H_{30}O_2Si$ 、式量=258.47 g/mol  
 $^{13}C$ -NMR(100MHz,  $CDCl_3$ ): 145.69(d), 112.27(t), 78.52(d), 63.29(t), 41.19(s), 33.39(t), 25.89(q), 22.85(q), 22.43(q), 18.17(s), -5.52(q)。

4-(1,1-ジメチル-アリル)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサン4.4の製造

アルコール4.3 278mg(1.076mmol)をアセトン13mlに溶解し、無水 $CuSO_4 \cdot 2H_2O$  200mg(2.51mmol、2.3当量)を添加する。 $CH_2Cl_2$  1ml中の氷酢酸0.1mlの溶液40滴を滴下し、攪拌をRTで12時間続ける。出発

物質が薄層クロマトグラフィーでまだ検出できる場合、更なる酸溶液を反応が完了するまで添加する。後処理のために、反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液に注ぎ、水相をDEで抽出する。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：エーテル=2：1で精製する。アセトニド4.4 161mg(0.87mmol)が得られ、81%の収率に対応する。

一般的データ： $C_{11}H_{20}O_2$ 、式量=184.28 g/mol

$^{13}C$ -NMR(100MHz,  $CDCl_3$ ): 145.10(d), 111.88(t), 98.19(s), 75.32(d), 60.10(t), 39.97(s), 29.80(q), 25.88(t), 22.86(q), 22.45(q), 19.11(q)。

2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサノ-4-イル)-2-メチルプロピオンアルデヒド4.5の製造

アセトニド4.4 286mg(1.55mmol)をTHF 18mlに溶解し、水性リン酸緩衝液pH7 14mlを添加する。 $OsO_4$ 溶液400 $\mu$ l(0.031mmol、0.02当量)(tert-ブタノール中2.5%)を反応混合物に滴下し、これを激しく攪拌する。10分後、 $NaIO_4$  996mg(4.656mmol、3当量)を少しずつ20分にわたり添加する。混合物をRTで激しく攪拌し、24時間後および



48時間後に更にNaIO<sub>4</sub> 332mg(それぞれ1.55mmol、2×1.0当量)を添加する。55時間後、相を分離する；水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：DE=1：1で精製する。アルデヒド45 221mg(1.19mmol)を得、76%の収率に対応する。

一般的データ：C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>、式量=186.25g/mol

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz、CDCl<sub>3</sub>)：206.09(d), 98.43(s), 72.94(d), 59.75(t), 48.84(s), 29.57(q), 25.57(t), 18.96(q), 18.62(q), 16.46(q)。

2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサノ-4-イル)-2-メチル-ペンタン-3-オール46の製造

0℃で、エーテル中のEtMgBrの3M溶液528μl(1.58mmol、1.1当量)をジエチルエーテル4ml中のアルデヒド45 268mg(1.44mmol)の

溶液に添加する。混合物を0℃で2時間攪拌し、RTに暖め、更に1時間攪拌する。後処理のために、飽和水性NH<sub>4</sub>Cl溶液を添加し、次いで水を沈殿が溶解するまで添加する。水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：エーテル1：1で精製する。アルコール46 251mg(1.16mmol)を得、80%の収率に対応する。

一般的データ：C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>、式量=216.31g/mol

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)：立体異性体1：98.41(s), 79.95(d), 76.65(d), 60.10(t), 40.60(s), 30.04(q), 25.73(t), 24.64(t), 20.03(q), 19.25(q), 15.99(q), 11.67(q)

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz、C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)：立体異性体2：98.57(s), 78.85(d), 76.46(d), 60.08(t), 39.93(s), 30.02(q), 25.41(t), 25.08(t), 20.85(q), 20.30(q), 18.90(q), 11.95(q)

2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサノ-4-イル)-2-メチル-ペンタン-3-オン2の製造：

W.P. Griffith, S.V. Ley, Whitcombe, A.D. White, J. Chem. Soc., Chem. Com

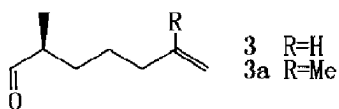
mun. 1987, 1625-1627

アルコール 4670 mg (0.32 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 mL に溶解し、64 Å モレキュラーシーブズおよび 4-メチルモルホリン N-オキシド (NMO) 66 mg (0.48 mmol、1.5 当量) を添加する。10 分攪拌後、テトラプロピルアンモニウムペルテノエート (VII) (TPAP) 6 g (0.016 mmol、0.05 当量) を添加し、攪拌を RT で 4 時間行う。次いで、反応混合物をロータリーエバポレーターを使用して濃縮し、直接カラムクロマトグラフィーでペンタン：エーテル = 1：1 で精製する。エチルケトン 260 mg (0.28 mmol) を得、86% の収率に対応する。

一般的データ： $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 、式量 = 214.30 g/mol

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) : 213.23(s), 98.42(s), 74.18(d), 59.82(t), 50.44(s), 31.70(t), 30.03(q), 25.55(t), 20.97(q), 19.35(q), 19.04(q), 8.16(q)。

2-メチル-6-ヘプタナール 3 および 3a の合成

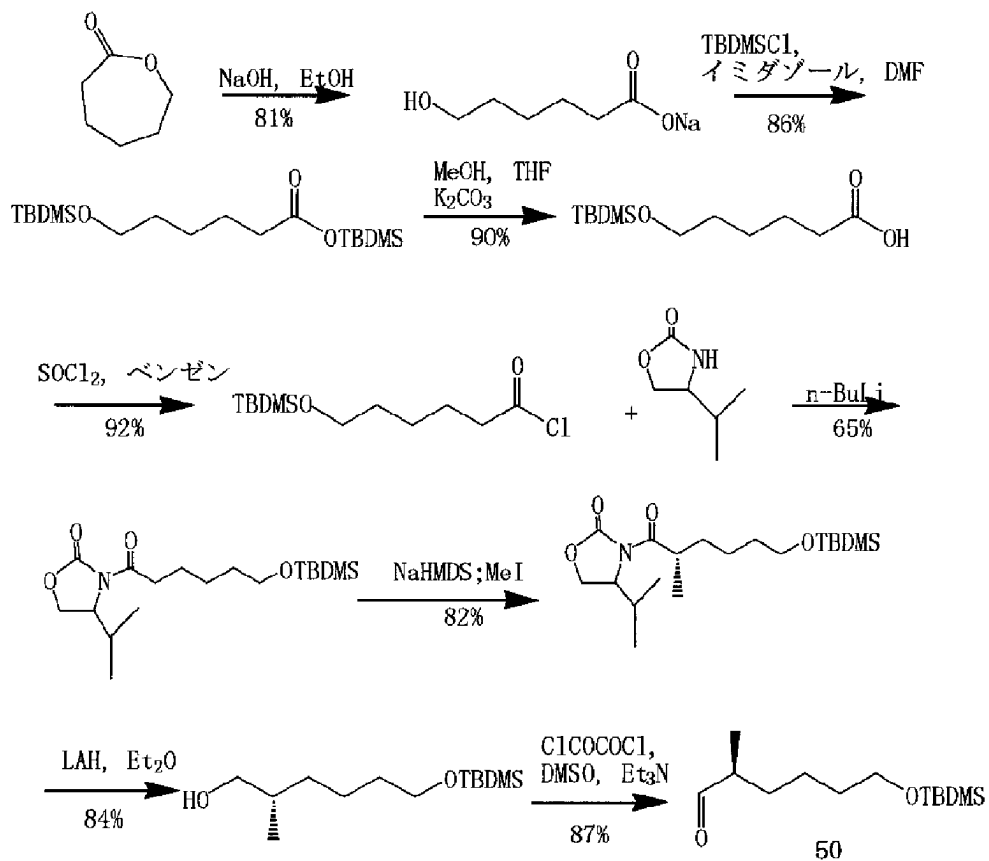
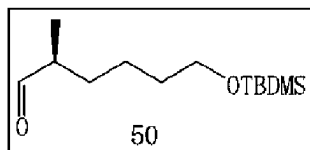


製造は 6-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メチルヘキサナール

50 の合成法に従って行う [D. Schinzer, A. Limberg, O.M. Böhm, Chem. Eur.

J. 1996, 2, 1477]。

セグメント 4 の合成：



セグメント3の合成の実施法：

6-ヒドロキシヘキサン酸ナトリウムを $\omega$ -カプロラクトンからWulff,

KrügerおよびRöhle, Chem. Ber. 1971, 104, 1387-1399の方法に従って製造する。

6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸シリルエステルの製造

6-ヒドロキシヘキサン酸ナトリウム 2.00 g (12.97 mmol)、DMF 2

5 ml、TBDMSCl 5.87 g (38.93 mmol、3当量)およびイミダゾール 5.3 g (77.85 mmol、6当量)の混合物をRTで48時間攪拌する。反応混合物を

急速濾過し、次いでペンタン：DE＝4：1のカラムクロマトグラフィーにより精製する。ビスシリル化合物6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸シリルエステル3.99 g (11.1 mmol)を得、85%の収率に対応する。

一般的データ：C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>、式量＝360.69 g/mol

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 174.17(s), 63.00(t), 36.02(t), 32.53(t), 25.95(q), 25.55(q), 25.40(t), 24.91(t), 18.33(s), 17.57(s), -4.83(q), -5.32(q)

6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸の製造

D.R. Morton, J.L. Thompson, J. Org. Chem. 1978, 43, 2102-2106に従う。

H<sub>2</sub>O 44 ml中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4.4 g (31.8 mmol、3.5当量)を、メタノール130 mlおよびTHF 44 ml中のビスシリル化合物6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸シリルエステル3.25 g (9.02 mmol)の溶液に添加し、攪拌をRTで1時間行う。反応溶液の容量を次いで1/4に真空中で減少させる。希釈を飽和NaCl溶液130 mlで行い、1M KHSO<sub>4</sub>溶液でpHを4-5に調節する。抽出をジエチルエーテルで行う。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。

6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸2.01 g (8.17 mmol)を得、90%の収率に対応する。

一般的データ：C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si、式量＝246.42 g/mol

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 180.09(s), 62.90(t), 34.05(t), 32.37(t), 25.93(q), 25.31(t), 24.46(t), 18.32(s), -5.33(q)。

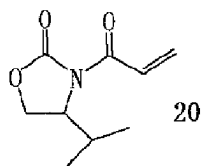
6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサノイルクロリドの製造

J. Tanaka, Bull. Chem. Jpn. 1992, 65, 2851-2853

SOCl<sub>2</sub> 362 mg (3.04 mmol、1.5当量)をベンゼン4 ml中の6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサン酸0.5 g (2.03 mmol)に添加し、混合物を2時間加熱還流する。混合物を冷却させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。反応混合物からの過剰のSOCl<sub>2</sub>の除去のため

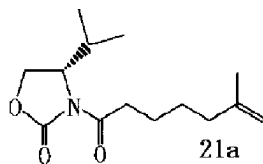
めに、ベンゼンを再び残渣に加え、留去を再び行う。6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-ヘキサノイルクロリド494mg(1.865mmol、92%)を得る。この粗生産物を精製または特徴付けすることなく更に反応させる。

\*(S)-4-イソプロピル-3-プロペノイル-オキサゾリジン-2-オン20



D.A. Evans, K.T. Chapman, J. Bisha J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach Helv. Chim. Acta 1995, 78, 1185: の方法に従って製造。ヘキサン中のn-BuLiの1.6M溶液6.88ml(110. mmol)を、-78℃で、無水THF 15ml中の(S)-4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン1.299g(10.0mmol)の溶液にゆっくり添加する。溶液を-78℃で30分攪拌し、塩化アクリル酸1.22ml(15.0mmol)をそれに滴下し、混合物を室温に暖め、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液50mlで加水分解を行う。抽出をEt<sub>2</sub>O各50mlを使用して3回行う。MgSO<sub>4</sub>での乾燥後、溶媒を除去する。ペンタン/Et<sub>2</sub>Oでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により20 1.63g(8.9mmol、89%)を産生する。

(S)-4-イソプロピル-3-(6-メチルヘプト-6-エノイル)-オキサゾリジン-2-オン21a



A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach Helv. Chim. Acta 1995, 78, 1185: の方法に従って製造

Mg削り屑47mg(1.9mmol)を、室温で(または時々加熱しながら)、無水THF 1.5ml中4-ブロモ-2-メチル-1-ブテン283mg(1.9mmol)と共

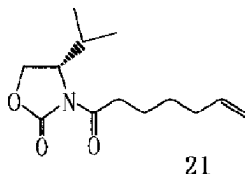
に、マグネシウムが溶解するまで攪拌する。このグリニャール溶液に、 $-30^{\circ}\text{C}$ で無水THF 1.5 ml中の $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  197 mg (1.00 mmol)の懸濁液を添加する。攪拌をその温度で30分行う；無水THF中の20 117 mg (0.64 mmol)を添加し、混合物を $-10^{\circ}\text{C}$ で16時間攪拌し、加水分解を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液10 mlで行う。抽出を3回 $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液各20 mlを使用して行う。 $\text{MgSO}_4$ での乾燥後、溶媒を除去する。ペンタン/ $\text{Et}_2\text{O}$ でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、21a 128 mg (0.51 mmol, 79%)が産生する。

ヘプト-6-エノイルクロライド

塩化オキサリル5.11 g (40.26 mmol, 2等量)を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml中のヘプト-6-エノン酸2.58 g (20.13 mmol)の溶液に添加し、次いで攪拌をRTで1時間および $40^{\circ}\text{C}$ で1時間行う。混合物を冷却し、溶媒を5 mbarで留去する。酸塩化物2.95 g (20.13 mmol, 100%)が得られる。この粗生産物を更に精製することなく反応させる。

一般的データ： $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}$ 、式量=146.62 g/mol

(S)-3-ヘプト-6-エノイル-4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン21



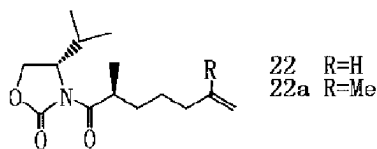
A. Gonzalez, Synth. Comm. 1991, 21, 1353-1360

THF 15 ml中の(4S)-4-イソプロピル-オキサゾリジン-2-オン2.08 g (16.10 mmol, 1当量)の溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ヘキサン中のn-BuLiの1.6M溶液11.6 ml (18.52 mmol, 1.15当量)をその中に添加する。次いで、THF 10 ml中のヘプト-6-エノイルクロライド2.95 g (20.13 mmol, 1.25当量)の $-78^{\circ}\text{C}$ の溶液を滴下する。反応溶液をRTに暖め、飽和NaCl溶液に注ぐ。水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相をM

$\text{g SO}_4$ で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーでPE : DE = 3 : 1で精製する。オキサゾリジノン21 3.55 g (14.82 mmol, 92%)を無色油状物の形で得る。

一般的データ :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 、式量 = 239.31 g/mol

25の製造と類似の(4S, 2'S)-4-イソプロピル-3-(2-メチル-ヘプト-6-エノイル)-オキサゾリジン-2-オン22および(4S, 2'S)-4-イソプロピル-3-(2,6-ジメチル-ヘプト-6-エノイル)-オキサゾリジン-2-オン22a



D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757-6761

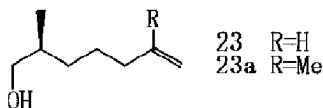
THF中のNaHMDsの1M溶液9.02 ml (9.02 mmol, 1.15当量)を-78℃に冷却し、0℃に冷却したTHF 8 ml中のオキサゾリジノン21 1.88 g (7.84 mmol)の溶液をそれに滴下する。攪拌を-78℃で1時間続ける；THF 2 mlに溶解したMeI 5.57 g (39.22 mmol, 5当量)を添加し、攪拌を-78℃で4時間続ける。次いで、反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液で停止させ、ジエチルエーテルで抽出し、 $\text{Mg SO}_4$ で乾燥させ、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーで、PE : DE 4 : 1で精製する。メチル化合物22 1.51 g (5.96 mmol, 76%)を得る。

一般的データ :  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 、式量 = 253.34 g/mol

化合物22aを同様に製造する。22a 1.56 g (5.84 mmol, 73%)が21a 2.03 g (8.0 mmol)から得られる。

(S)-2-メチル-ヘプト-6-エン-1-オール23および

(S)-2,6-ジメチル-ヘプト-6-エン-1-オール23a



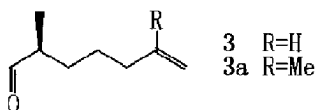
D. A. Evans, A. E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757-6761

ジエチルエーテル中のL A Hの1 M懸濁液5.83 ml (5.83 mmol、2当量)を、0℃に冷却した、ジエチルエーテル10 ml中のメチル化合物22 738 mg (2.91 mmol)の溶液にゆっくり添加する。反応混合物を水221 ml、15%水性NaOH溶液221 mlおよび水663 mlの添加により停止させる。次いで、フラッシュ濾過を、セライトで、ジエチルエーテルで行い、カラムクロマトグラフィーでペンタン：DE=3：1で精製を行う。アルコール23 299 mg (2.33 mmol、80%)が無色液体の形で得られる。

一般的データ：C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O、式量=128.21 g/mol

化合物23 aを同様に製造する。23 a 331 mg (2.32 mmol、83%)が22 a 748 mg (2.80 mmol)から得られる。

(S)-2-メチル-ヘプト-6-エナル3および(S)-2,6-ジメチル-ヘプト-6-エナル3 a



デスーマーチンペルヨージナン(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン)1.269 g (2.99 mmol、1.3当量)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml中のアルコール23 295 mg (2.30 mmol)の溶液に添加し、攪拌をRTで25分続ける。後処理のために、1容量当量のリン酸緩衝液pH7を添加する。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：DE=10：1で精製する。アルデヒド224 mg (1.77 mmol、77%)が無色液体の形で得られる。

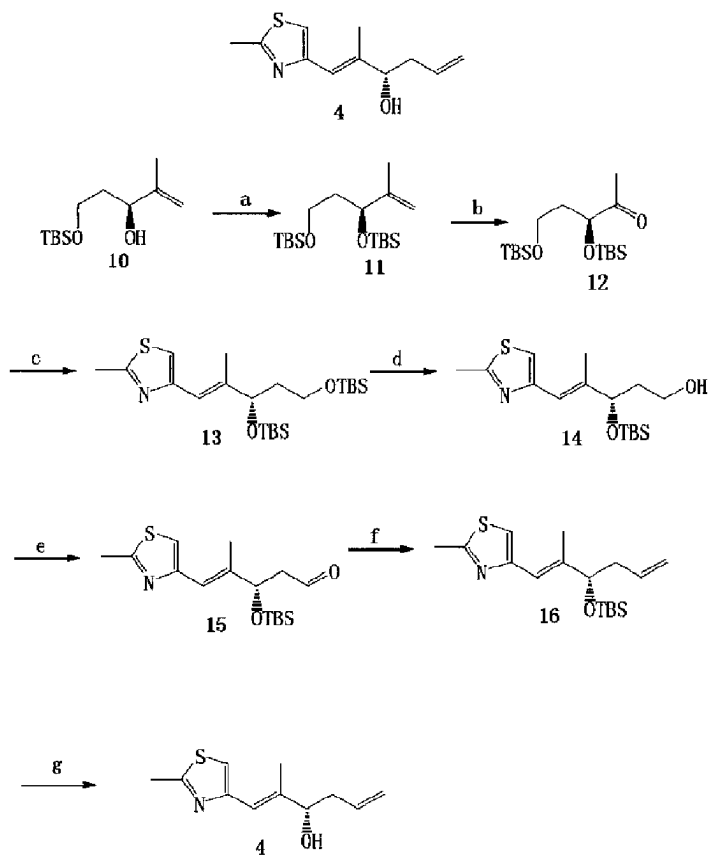
一般的データ：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O、式量=126.20 g/mol

化合物3 aを同様に製造する。3 a 199 mg (1.42 mmol、71%)を23 a



284 mg (2.00 mmol) から得る。

4 の製造：



セグメント4の合成：

3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propanal

1, 3-propanediolのモノシラン化および続く得られる3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propanalのSwern酸化による合成。

一般的データ：C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si；式量=188.36；CAS No. [89922-82-7]

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ=202.05(d), 57.42(t), 46.58(t), 25.82(q), 18.23(s), -5.43(q)。

1-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten-1-ol

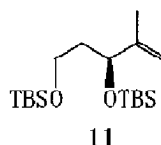
2-propanol 0.2 mlを、N<sub>2</sub>下、Mg削り屑443 mg (18.2 mmol)お

よび無水THF 1.5mlに添加し、反応を開始させる。時々冷却しながら、無水THF 6ml中の2-ブロモプロペン1.7ml(合計2.2mmol)の溶液をゆっくり、Mg削り屑が溶解するまで滴下する。混合物がまだ暖かい内に、無水THF 6ml中の1,2,8,6,2g(15.2mmol)の溶液を滴下する。攪拌をRTで6時間行う。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液25mlを反応溶液に添加し、攪拌を10分続ける。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液30mlに注ぎ、2回エーテルで抽出する。合わせた有機相を1回飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液および1回飽和NaCl溶液で洗浄する。MgSO<sub>4</sub>での乾燥、真空濃縮およびフラッシュクロマトグラフィー(エーテル：ペンタン=1：6)を行う。2,2.749g(11.9mmol、理論値の79%)が無色油状物の形で得られる。

一般的データ：C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si；式量=230.43

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ=147.10(s), 110.39(t), 75.21(d), 62.17(t), 36.79(t), 25.89(q), 18.41(s), -5.49(q), -5.53(q)。

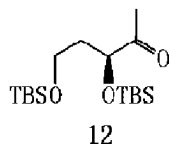
(S)-1,3-ジ-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)]-4-メチル-4-ペンテン-1,1



tert-ブチルジメチルクロシラン946mg(6.28mmol、1.3当量)を、無水DMF 15.0ml中の(S)-1-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)]-4-メチル-4-ペンテン-3-オール10およびイミダゾール855mg(12.56mmol、2.6当量)の溶液に添加する。混合物を室温で16時間攪拌する。水性1M KHSO<sub>4</sub>溶液を添加し、抽出を4回、Et<sub>2</sub>O各50mlを使用して行う。合わせたエーテル抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で留去し、残渣をシリカゲルカラムのペンタン/Et<sub>2</sub>O(20：1)のフラッシュクロマトグラフィーに付す。水性後処理の代替として、反応混合物を直接クロマトグラフィーできる。後処理の両方の変法に従って、11 1.643g(4.73mmol、

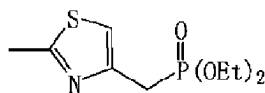
98%)を得る。

(S)-3,5-ジ[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)]-ペンタン-2-オン  
12



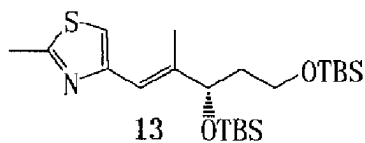
O<sub>2</sub>中のオゾンを経、-78℃で、無水ジクロロメタン200ml中の11 1.610g(4.67mmol)の溶液を通す(ドライアイス/アセトン冷却浴)。薄層クロマトグラフィーで出発物質11がもはや検出されなくなったとき、トリフェニルホスフィン3.89g(14.83mmol)を添加し、冷却浴を外す。反応混合物をゆっくり室温まで暖め、溶媒を真空で留去する。シリカゲルカラムでペンタン/Et<sub>2</sub>O(50:1)での残渣のフラッシュクロマトグラフィーは、12 1.135g(3.27mmol)を産生する。

ジエチル-(2-メチルチアゾール-4-イル)-メタンホスホネート



製造は、文献から既知である4-クロロメチル-2-メチルチアゾールから開始して、4-ブロモメチル-2-メチルチアゾールと同様の方法で行う。4-クロロメチル-2-メチルチアゾール7.381g(50mmol)から、ジエチル-(2-メチルチアゾール-4-イル)-メタンホスホネート9.971g(40mmol、80%)を得る。

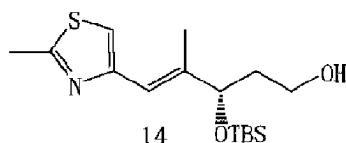
(S,4E)-4-[3,5-ジ[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)]-2-メチル-ペンタ-1-エニル]-2-メチルチアゾール13



n-BuLi (ヘキサン中1.6M溶液) 2.94mlを、無水THF 15ml中のジ

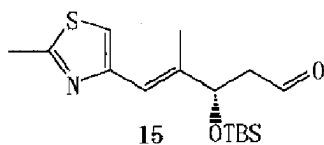
エチルー(2-メチルチアゾルー4-イル)-メタンホスホネート1.170 g (4.70 mmol)の溶液に-78℃で滴下する。混合物を-78℃で45分攪拌し、次いで無水THF 10 ml中の12 1.135 g (3.27 mmol)の溶液をゆっくりそれに滴下する；混合物を室温に暖め、室温で更に12時間攪拌する。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液100 mlを反応混合物に添加し、抽出を4回、Et<sub>2</sub>O各80 mlを使用して行う。合わせたエーテル抽出物を飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカゲルのカラムで、ペンタン/ジクロロメタン(2:3)でフラッシュクロマトグラフィーに付す。131.090 g (2.47 mmol)を得る。

(S, 4E)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メチル-5-(2-メチルチアゾルー4-イル)-ペント-4-エン-1-オール14



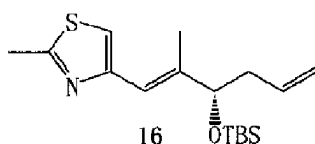
フッ化水素酸(40%)0.45 mlを、-20℃でアセトニトリル40 ml中の13の溶液442 mg (1.0 mmol)に滴下する。ガラス破片数個またはヘキサフルオロ珪酸(30%)0.045 mlの添加後、攪拌を0℃で出発物質13が薄層クロマトグラフィーでもやは検出されなくなるまで行う。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液50 mlを反応混合物に添加し、抽出を4回、Et<sub>2</sub>O各80 mlを使用して行う。合わせたエーテル抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカゲルカラムでEt<sub>2</sub>Oでフラッシュクロマトグラフィーに付す。14284 mg (0.87 mmol, 87%)を得る。

(S, 4E)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メチル-5-(2-メチルチアゾルー4-イル)-ペント-4-エナール15



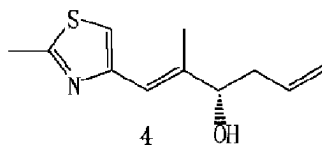
無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5.0ml中の14 284mg(0.87mmol)の溶液を、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5.6ml中のデスマーチンペルヨージナン(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソル-3(1H)-オン)478mg(1.127mmol、1.3当量)の懸濁液に添加し、攪拌を室温で60分続ける。溶媒を真空で留去した後、残渣を、シリカゲルカラムでペンタン/ $\text{Et}_2\text{O}$ (4:1)でフラッシュカラムクロマトグラフィーに付す。15 222mg(0.68mmol、78%)が得られる。

(S,4E)-4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルーヘキサ-1,5-ジエニル]-2-メチルーチアゾール16



等モル量のナトリウムアミドおよびメチルトリフェニルホスホニウムブロミドの混合物440mg(1.06mmol、1.85当量)を、室温で30分、無水THF 4.0ml中で攪拌する。無水THF 5.0ml中の15 185mg(0.57mmol)の溶液を添加し、攪拌を更に20分続ける；飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液20mlを添加し、抽出を $\text{Et}_2\text{O}$ 各30mlを使用して4回行う。合わせたエーテル抽出物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカゲルカラムでペンタン/ $\text{Et}_2\text{O}$ (20:1)でフラッシュクロマトグラフィーに付す。16 151mg(0.47mmol、83%)を得る。

2-メチルー1-(2-メチルーチアゾルー4-イル)-ヘキサ-1,5-ジエン-3-オール4

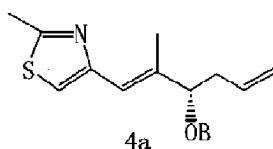


THF中の1M TBAF溶液1.18ml(1.18mmol、2.5当量)を室温で20分、無水THF 10ml中で、活性化4Åモレキュラーシーブと共に攪拌し

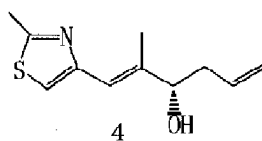
、TBAF溶液の残った水を結合させる。次いで、得られた無水TBAF溶液に、

−78℃で、16 151mg(0.47mmol)の溶液を滴下する。混合物をゆっくり攪拌しながら室温に暖め、出発化合物16がもはや薄層クロマトグラフィーで溶液中に検出されなくなった時、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液50mlで加水分解する。抽出を、Et<sub>2</sub>O各50mlを使用して3回行う。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、溶媒を除去する。ペンタン/Et<sub>2</sub>O(20:1)でフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4 97mg(0.465mmol, 99%)を得る。

一般式4a



(式中、Bはベンジル、p-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルまたはシリル保護基、例えば、トリアルキルーまたはジアリールアルキルーシリル保護基、特にtert-ブチルージメチルー、トリメチルシリルおよびジフェニルーtert-ブチルーシリル基)の化合物の製造は、



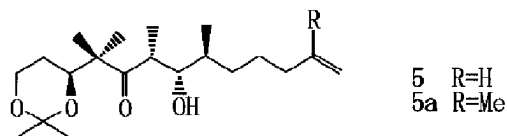
からエーテル化の習慣的保護基法を使用して行う、また(D. Schinzer, A.

Limberg, O.M. Böhm, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1477)も参照。

5および一般式9aの化合物の製造

(4'S, 4R, 5S, 6S)−2−(2,2−ジメチルー[1,3]ジオキサネ−4−イル)−5−ヒドロキシ−2,4,6−トリメチルーウンデク−10−エン−3−オン5および

(4' S, 4 R, 5 S, 6 S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 6, 10 - テトラメチル - ウンデカ - 10 - エン - 3 - オン 5 a



スキーム 2 と同様

C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe J. Org. Chem. 1980, 45, 1066

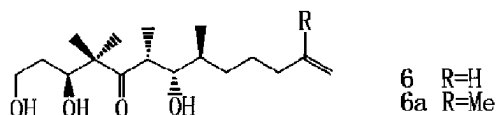
ヘキサン中の  $n\text{-BuLi}$  の 1.6 M 溶液 9.43 マイクロリットル (1.509 mmol、0.98 当量) を、0℃ で、THF 1.5 ml 中の溶液中の 153 mg (1.509 mmol、0.98 当量) に滴下し、混合物を 30 分攪拌して -78℃ に冷却する。THF 1 ml に溶解した (S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン - 3 - オン 2 330 mg (1.560 mmol、1 当量) を次いでゆっくり滴下する。溶液を -78℃ で 1 時間攪拌する。(S) - 2 - メチル - ヘプト - 6 - エナール 3 194 mg (1.540 mmol、1 当量) を次いで滴下し、攪拌を -78℃ で 45 分続ける。反応溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加により停止させ、RT に暖める。水相をエーテルで抽出する；合わせた有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：ジエチルエーテル = 3：1 で精製する。アドール生産物 5 369 mg (1.084 mmol、70%) が無色油状物の形で得られる。

一般的データ： $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 、式量 = 340.50 g/mol

化合物 5 a を同様にして製造する。5 a 386 mg (1.09 mmol、64%) が 3 a 238 mg (1.70 mmol) から得られる。

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S) - 1, 3, 7 - トリヒドロキシ - 4, 4, 6, 8 - テトラメチル - トリデカ - 12 - エン - 5 - オン 6 および

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S)－1, 3, 7－トリヒドロキシ－4, 4, 6, 8, 1 2－ペンタメチルトリデク－1 2－エン－5－オン 6 a

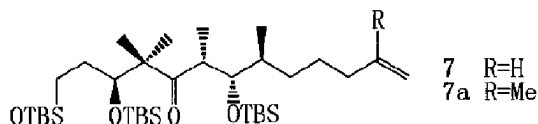


L.A. Paquette, D.R. Sauer, D.G. Cleary, M.A. Kinsella, C.M. Blackwell, L.G. Anderson J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7375-7387。PPTS 95mg(0.378mmol、1.3当量)を、MeOH 14ml中のアドール生産物5100mg(0.294mmol)の溶液に添加し、混合物をRTで36時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液33滴を滴下することにより停止させる。混合物をロータリーエバポレーターを使用して濃縮し、残渣をエーテルに取りこむ。洗浄を飽和NaCl溶液で行い、水相をエーテルで抽出する。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーでジエチルエーテルで精製する。トリオール6 78mg(0.260mmol、88%)が無色油状物の形で得られる。

一般的データ：C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>、式量=300.44g/mol

化合物6aを同様に製造する。6a 77mg(0.246mmol、91%、が5a 96mg(0.270mmol)から得られる。

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S)－1, 3, 7－トリ－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)－4, 4, 6, 8－テトラメチルトリデク－1 2－エン－5－オン7および(3 S, 6 R, 7 S, 8 S)－1, 3, 7－トリ－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)－4, 4, 6, 8, 1 2－ペンタメチルトリデク－1 2－エン－5－オン7a



Yuanwei Chen, Pierre Vogel, J. Org. Chem. 1994, 59, 2487-2496

2, 6－ルチジン963mg(8.99mmol、1.2当量)およびtert－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート1188mg(4.49mmol、6等量)

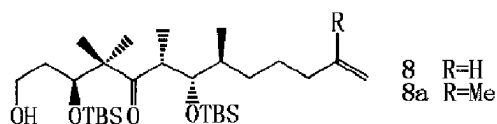


をゆっくり、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  13ml中のトリオール6 2 2 5mg(0.749mmol)の溶液に滴下する。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、次いで $0^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液で停止させる。水相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で

抽出する。合わせた有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで精製する。残渣をカラムクロマトグラフィーで、ペンタン：ジエチルエーテル=3：1で精製する。トリシリル化産物7 4 6 2mg(0.719mmol、96%)を無色油状物の形で得る。

化合物7 aを同様に製造する。7 a 423mg(0.644mmol、99%)を6 a 204mg(0.650mmol)から得る。

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S)-3, 7-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ヒドロキシ-4, 4, 6, 8-テトラメチルトリデク-12-エン-5-オン8および(3 S, 6 R, 7 S, 8 S)-3, 7-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ヒドロキシ-4, 4, 6, 8, 12-ペンタメチルトリデク-12-エン-5-オン8 a



K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7935. MeOH 6.5ml中のトリシリル化化合物7 1 5 6 mg(0.243mg)の溶液を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、カンファースルホン酸11mg(0.0485mmol、0.2当量)を添加する。5時間、 $0^{\circ}\text{C}$ で攪拌後、混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液の添加により停止させる。水相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出する。合わせた有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーでペンタン：ジエチルエーテル=3：1で精製する。アルコール8 105mg(0.199mmol、82%)を無色油状物の形で得る。

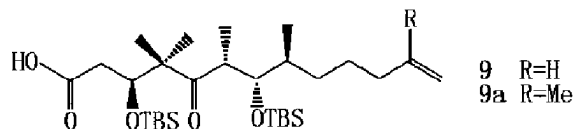
一般的データ： $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{Si}_2$ 、式量=528.96g/mol

化合物8 aを同様に製造する。8 a 101mg(0.186mmol、80%)が

7 a 152mg(0.232mmol)から得られる。

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S) - 3, 7 - ジー (tert - プチルジメチルシリルオキシ) - 4, 4, 6, 8 - テトラメチル - 5 - オキソトリデク - 12 - エノン酸 9 および (3

S, 6 R, 7 S, 8 S) - 3, 7 - ジー (tert - プチルジメチルシリルオキシ) - 4, 4, 6, 8, 12 - ペンタメチル - 5 - オキソトリデク - 12 - エノン酸 9 a



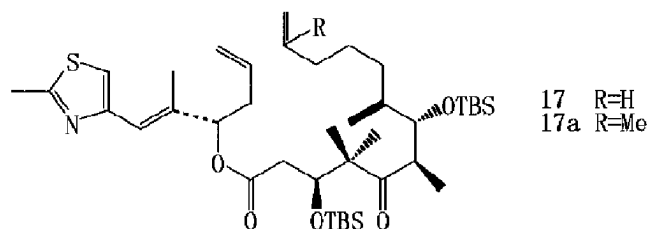
E. J. Corey, G. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1979, 399-402

DMF 3mlに溶解したPDC 2371mg(6.30mmol、1.1当量)を、0℃で、DMF 6ml中のアルコール8 303mg(0.573mmol)の溶液に滴下する。混合物をRTで36時間攪拌し、次いで飽和NaCl溶液50mlに注ぎ、水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターを使用して留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで、ペンタン：ジエチルエーテル=2：1で精製する。酸9 247mg(0.455mmol、79%)を無色油状物の形で得る。

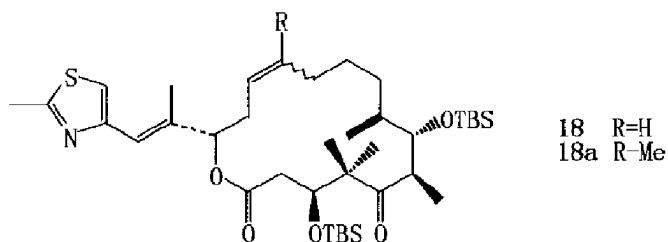
一般的データ：C<sub>29</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>、式量=542.94g/mol

化合物9 aを同様に製造する。9 a 273mgを8 a 320mg(0.590mmol)から得る。

(3 S, 6 R, 7 S, 8 S) - 3, 7 - ジー tert - プチルジメチルシリルオキシ - 4, 4, 6, 8 - テトラメチル - 5 - オキソトリデク - 12 - エノン酸 (1 S) - 1 - [(E) - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - チアゾル - 4 - イル) - ビニル] - プト - 3 - エニルエステル 17 および (3 S, 6 R, 7 S, 8 S) - 3, 7 - ジー tert - プチルジメチルシリルオキシ - 4, 4, 6, 8, 12 - ペンタメチル - 5 - オキソトリデク - 12 - エノン酸 (1 S) - 1 - [(E) - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - チアゾル - 4 - イル) - ビニル] - プト - 3 - エニルエステル 17 a



エステル化はB. Neises, W. Steglich Angew. Chem. 1978, 90, 556に従う。  
ジシクロヘキシルカルボジイミド 72mg(0.348mmol、1.3当量)を、0℃  
で、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.5ml中の酸9 145mg(0.268mmol)、アルコール  
4 56mg(0.268mmol)およびDMAP 6.5mg(0.0536mmol、0.2  
当量)の溶液に添加する。攪拌を0℃で10分および室温で12時間続ける。溶  
媒の除去およびペンタン/Et<sub>2</sub>O(20:1)でのフラッシュクロマトグラフィ  
ー後、エステル17 157mg(0.214mmol、80%)が得られる。  
\*エステル17aを同様にして製造する。17a 166mg(0.222mmol、7  
4%)を9a 167mg(0.30mmol)および等モル量の4から得る。  
(4S, 7R, 8S, 9S, 16S, 13Z)-4, 8-ジ-tert-ブチルジメチルシリ  
ルオキシ-5, 5, 7, 9-テトラメチル-16-[(E)-1-メチル-2-(2-  
メチル-チアゾル-4-イル)-ビニル]-1-オキサシクロヘキサデク-13  
-エン-2, 6-ジオン18および\*(4S, 7R, 8S, 9S, 16S, 13Z)-4, 8  
-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5, 5, 7, 9, 13-ペンタメチル-  
16-[(E)-1-メチル-2-(2-メチル-チアゾル-4-イル)-ビニル]-  
1-オキサシクロヘキサデク-13-エン-2, 6-ジオン18a



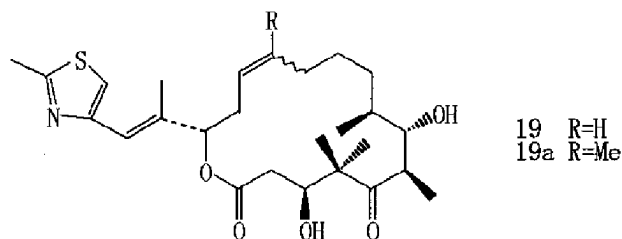
無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 33.5ml中のエステル17 49.3mg(0.0671mmol)  
のAr-飽和溶液(0.002Mの基質濃度に対応)を16時間、アルゴン雰囲気  
下、Cl<sub>2</sub>[Ru=CHPh](PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Cy=シクロヘキシル)(6mol%) 3.3

gと攪拌する。溶媒の除去および残渣のペンタン/Et<sub>2</sub>O(20:1)でのフラッシュクロマトグラフィーの除去後、化合物18 44mg(0.0630mmol、94%)がそのE-異性体との1:1混合物の形で得られる。

\*18aおよびそのE-異性体の混合物49.0mg(0.068mmol、68%)を同

様にして、17a 74.8mg(0.100mmol)から得る。

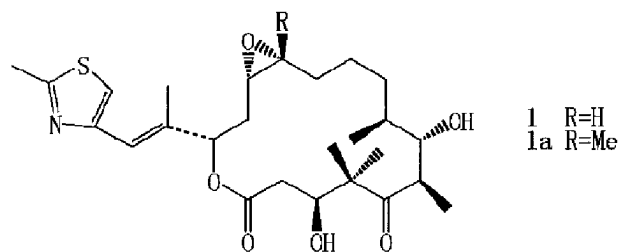
(4S, 7R, 8S, 9S, 16S, 1Z)-4,8-ジヒドロキシ-5,5,7,9-テトラメチル-16-[(E)-1-メチル-2-(2-メチルチアゾル-4-イル)-ビニル]-1-オキサーシクロヘキサデク-13-エン-2,6-ジオン19(“エボシロンC”)および\*(4S, 7R, 8S, 9S, 16S, 13Z)-4,8-ジヒドロキシ-5,5,7,9,13-ペンタメチル-16-[(E)-1-メチル-2-(2-メチルチアゾル-4-イル)-ビニル]-1-オキサーシクロヘキサデク-13-エン-2,6-ジオン19a(“エボシロンD”)



フッ化水素酸(40%)0.27mlを、アセトニトリル/Et<sub>2</sub>O(1:1)2.4ml中の18(Z:E混合物1:1)35.3mg(0.05mmol)と混合する。数個のガラス破片またはヘキサフルオロ珪酸(30%)0.027mlの添加後、攪拌を室温で17時間続ける。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液10mlを反応混合物に添加し、抽出を3回、Et<sub>2</sub>O各20mlを使用して行う。合わせたエーテル抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカゲルカラムで、Et<sub>2</sub>Oでフラッシュクロマトグラフィーに付す。19 16.5mg(0.0325mmol、65%)を1:1 Z:E混合物の形で得る。

\*19a 20.7mg(0.042mmol、70%)を(Z:E混合物の形で)同様に18a 43.2mg(0.06mmol)から得る。

エボシロンA1および\*エボシロンB1a



アセトン中のジメチルジオキソラン 0.36 ml (0.035 mmol、1.2 当量) の新たに調製した溶液を、攪拌しながら、 $-35^{\circ}\text{C}$  で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2.5 ml 中の 19 (1 : 1 Z : E 混合物) 14.3 mg (0.03 mmol) の溶液に滴下する。混合物を  $-35^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌し、次いで硫酸鉄(II) の 10% 水溶液 5 ml を添加し、3 回  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  各 10 ml を使用して抽出する。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカゲルで  $\text{Et}_2\text{O}$  でのフラッシュクロマトグラフィーに付す。エボシロン A 7.1 mg (0.0144 mmol、48%) を得る。

\*エボシロン B 6.2 mg (0.0123 mmol、41%) を同様にして、19 a 14.8 mg (0.03 mmol) から得る。

本発明はまた、合成中に慣用的に得られる限り、請求の範囲の化合物の立体異性性にも関する。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年8月18日（1998. 8. 18）

【補正内容】

明細書

エボシロンの製造法および製造過程中に得られる中間生産物

本発明はエボシロンの製造法および製造過程中に得られる中間生産物に関する

。

エボシロン1 (DE4138042C2)は、タキソール様作用を有するチューブリン安定化天然物質の新規クラスを示す。特に、医薬耐性腫瘍細胞系に対するその細胞毒

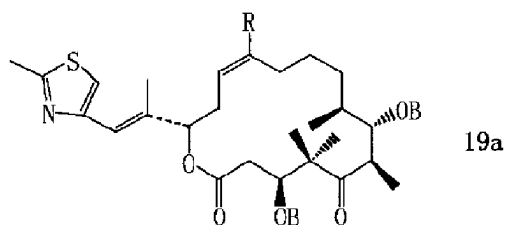
性作用は、癌の処置における使用の可能性があり非常に重要である[G. Höfle, N.

Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567; D. Schinzer

“Epothilones-New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity”, *Eur. Chem. Chron.* 1996, 1, 7; D.M. Bollag, P. A., McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Geotz, E. Lazarides, C.M. Woods, *Cancer Res.* 1995, 55, 2325]。いくつかは本願の優先日より後である更に興味深い刊行物は：オレフィンメタセシスに一般的に関する *Acc. Chem. Res.* 28, 446(1995)、天然源からのエボシロンAおよびBの単離に関する WO 93/10121 および *J. Antibiot.* 49, 450(1996)、置換アルデヒドおよびケトンの製造に関する *J. Org. Chem.* 38, 2136(1973)、ストレプトマイセス・エスピービー由来のある 1,3-ジヒドロキシー-8-デカン-5-オンに関する *Helv. Chim. Acta* 4, 1253(1983)、シクロヘキサノン誘導体に関する *Chem. Ber.* 100, 720(1967)、および中間体刊行物 *Angew. Chem. Int. Ed.* 35, 2801(1996), *J. Am. Chem. Soc.* 119, 2733(1997), *Tetrahedron Lett.* 38, 2061(1997), *Angew. Chem. Int. Ed.* 36, 166(1997), *Lieb. Ann. Chem.* 2135(1996), *J. Org. Chem.* 61, 7998(1996), *J. Org. Chem.* 61, 8000(1996), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2399(1996) および WO/19086 である。

エボシロン1 (A: R=H, B: R=Me) は近年粘液細菌から単離され、発酵を介して得られる。非常に興味深い生理学的特性の結果、エボシロンの合成が非

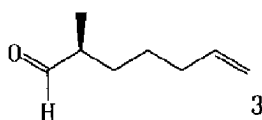
常に重要になっている。本発明はエボシロンAおよびB 1の全合成に関する。



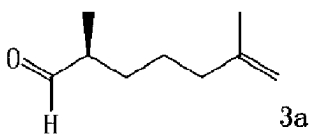
〔式中、  
B=水素、ベンジル、p-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基および  
R=水素またはメチル〕  
のデオキシエボシロン。

3. 2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4-イル)-2-メチル-ペンタン-3-オン) 2。

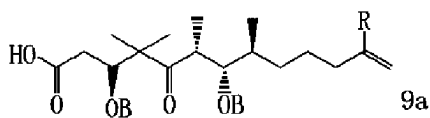
4. S-2-メチル-6-ヘプテナール 3。



5. 2,6-ジメチル-6-ヘプテナール 3a。



6. 一般式 9a



〔式中、  
B=ベンジル、テトラヒドロピラニルおよび／またはシリル保護基、そして

R＝水素またはメチルであり、Bは分子内で異なった意味を有し得る]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DE 97/00111
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ACC.CHEM.RES., vol. 28, 1995, pages 446-452, XP002035670 GRUBBS, R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * see in particular page 2450, right-hand column, reaction 9 and following discussion see the whole document	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ; CIBA GEIGY AG (CH)) 27 May 1993 cited in the application see the whole document	2,9
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  21 July 1997		Date of mailing of the international search report  02.09.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 346-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer  Stellmach, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 97/00111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.ANTIBIOT., vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B; Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2,9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035571 MEYERS,A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomycetes fimbriatus" * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2,7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9
-/--		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 97/00111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, no. 11, 1997, WASHINGTON, pages 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners " " see page 2733, connection 2Z, as well as page 2734, right-hand column, scheme 4 * see the whole document ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 12, 1997, OXFORD, pages 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure " * see page 2062, fig.1, examples C13-C19, as well as page 2063, scheme IV * see the whole document ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 36, no. 1/2, 1997, WEINHEIM, pages 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * see page 166, examples 6, 10 as well as page 167, examples 6,10,11 * see the whole document ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., December 1996, WEINHEIM, pages 2135-2143, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" see the whole document ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships" see the whole document ---	1-9

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/00111

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 8000-8001, XP002035362 BERTINATO,P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" see the whole document ---	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 20, November 1996, WEINHEIM, pages 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU,K.C.ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Metathesis" * see page 2400, examples 6,8 as well as scheme 3 * see the whole document ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29 May 1997 see the whole document -----	1-9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A	27-05-93
		AU 2943792 A	15-06-93
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	デマコード' (参考)
C 0 7 D 277/24		C 0 7 D 277/24	
417/06		417/06	
C 0 7 F 7/18		C 0 7 F 7/18	A
(31) 優先権主張番号	1 9 6 4 5 3 6 2 . 3		
(32) 優先日	平成 8 年 10 月 28 日 (1996. 10. 28)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN		
(72) 発明者	バウアー, アルミン ドイツ連邦共和国デー—38106 ブラウン シュバイク、シュピールマンシュトラッセ 16番		
(72) 発明者	コルデス, マルティン ドイツ連邦共和国デー—39108 マクデブル ク、オルベンシュテッターシュトラッセ 49 アー番		